

Aus der Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Über die Wirkung von Lipostabil bei der Behandlung von Patienten mit obliterierender Gefäßerkrankung

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wällisch Wilhelm

aus

Isen / Oberbayern

1957



Aus der Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Über die Wirkung von Lipostabil bei der Behandlung von Patienten mit obliterierender Gefäßerkrankung

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wällisch Wilhelm

aus

Isen / Oberbayern

1957

Hansa - Druckerei, München 13

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Dr. Walter Seitz

Dekan: Prof. Dr. W. Bickenbach

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Juli 1957



INHALTSANGABE

A. EINLEITUNG

- 1) Beziehungen zwischen Arteriosklerosen u. Störungen des Fettstoffwechsels
 - a) Bisher gemachte Feststellungen
 - b) Theorien über die Genese der Arteriosklerose bei gleichzeitigen Störungen des Fettstoffwechsels
- 2) Versuche, den Fettstoffwechsel zu beeinflussen
 - a) Versuche verschiedener Art
 - b) Versuche, die als Grundlage für die spätere Entwicklung von Lipostabil betrachtet werden können
- 3) Zusammensetzung von Lipostabil
- 4) Bisherige therapeutische Versuche mit Lipostabil und ihre Ergebnisse

B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

- 1) Krankenmaterial
- 2) Untersuchungsmethoden
 - a) Claudication-Time
 - b) Blutstrommessungen in Ruhe und unter Bedingungen der reaktiven Hyperämie
- 3) Versuchsanordnung und Planung
- 4) Ergebnisse
 - a) der Claudication-Time
 - b) der Blutstromvolumenmessungen in Ruhe und unter Bedingungen der reaktiven Hyperämie, sowie der Dauer der reaktiven Hyperämie
 - c) Diskussion der Ergebnisse
- 5) Statistische Auswertung der Ergebnisse der Claudication-Time
 - a) Ergebnisse
 - b) Diskussion der Ergebnisse

C. ZUSAMMENFASSUNG.

A. EINLEITUNG

Bei der Behandlung der Endangiitis obliterans war man bisher auf rein symptomatische Maßnahmen angewiesen. Die zunehmende Bedeutung der Arteriosklerose und ihrer Folgekrankheiten in der zivilisierten Welt brachte es mit sich, daß die Erforschung der Pathogenese der Arteriosklerose mit dem Ziel, die Voraussetzungen für die Entwicklung einer klinisch anwendbaren Kausaltherapie zu schaffen, stark intensiviert worden ist.

1) Beziehungen zwischen Arteriosklerosen und Störungen des Fettstoffwechsels.

Nach eingehenden Untersuchungen an umfangreichem Krankenmaterial (Hirsch, Keeser, Katz u. a. kommt man zu der Auffassung, daß wir es bei der Arteriosklerose mit einem Komplex von Faktoren zu tun haben, die miteinander in Beziehung stehen. Ein Nachweis dafür ließ sich allerdings noch nicht erbringen.

Die bisherigen Untersuchungen der oben Genannten haben jedoch ergeben, daß bei einwandfrei diagnostizierter Arteriosklerose in überwiegendem Maße Störungen des Lipidstoffwechsels vorliegen, wenn auch die unterschiedliche Nachweisbarkeit der einzelnen Faktoren zu einem etwas einseitigen Ergebnis geführt haben mag.

Vor allem bei Arteriosklerosen der mittleren Lebensalter, zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr bei Männern und bei Frauen in der Menopause, treten sehr oft Störungen der Lipidzusammensetzung im Serum auf. Erfahrungsgemäß sind Krankheiten, wie Diabetes mellitus, Nephrose, Hypothyreose, Keimdrüsenunterfunktion, bestimmte Formen der Nebennierenerkrankungen und Xantomatosen, die ebenfalls mit Lipidstoffwechselstörungen verbunden sind, besonders arteriosklerosegefährdet. Es konnte weiterhin festgestellt

werden, daß die Eukolloidität des Serums bei nachgewiesener Arteriosklerose in der einen oder anderen Weise gestört ist. Ob Veränderungen der Serumzusammensetzung den Gefäßveränderungen vorausgehen oder ob eine leichte Arteriosklerose bei gleichzeitiger Hypercholesterinämie zu der komplizierenden Atherombildung, d. h. zur Artherosklerose führt, ließ sich bisher noch nicht eruieren.

Basierend auf der Vorstellung, daß die Ernährung der Arterienwände wenigstens zum Teil durch Diffusion von im Plasma gelösten Substanzen erfolgt, folgert man, daß auch pathologische Einlagerungen in ähnlicher Weise zustande kommen.

Nach Schettler kreisen die Serumlipide nicht frei im Serum. Sie bilden vielmehr mit Proteinen Komplexverbindungen, die Lipoproteine. Gofman und Mitarbeiter fanden im Serum hypercholesterinämischer Menschen auffallend cholesterinreiche Riesenzellen, die die Stabilität der Serumkolloide beeinträchtigen sollen. Moreton spricht von „Schauern großer Lipoidpartikel im Plasma“, hervorgerufen durch die kumulative Wirkung vieler Fettmahlzeiten, die arteriosklerotische Gefäßwandprozesse fördern sollen.

2) Versuche, den Fettstoffwechsel zu beeinflussen.

Auf Grund dieser, wenn auch nur zum Teil bewiesenen Erkenntnisse, versucht man über eine Normalisierung pathologischer Lipid- und Lipoproteinverhältnisse das Krankheitsgeschehen der Arteriosklerose zu beeinflussen.

Auf therapeutische Versuche in dieser Richtung wird im folgenden eingegangen.

Bisherige Versuche, über eine medikamentös geförderte Bildung und Ausscheidung von Gallensäuren den Cholesterinspiegel zu senken, haben beim Menschen zu keinem Erfolg geführt.

Dasselbe gilt von Versuchen mit Stoffen, die die Fettresorption behindern sollen.

Cottet und Mitarbeiter berichten von einer Senkung hoher Blutcholesterinwerte durch Phenyläthyllessigsäure. Cottet führt

diese Wirkung auf eine Hemmung der endogenen Synthese des Cholesterins zurück.

Man hat auch versucht, pathologische Lipoproteinkonstellationen durch Beeinflussung des Hormonhaushaltes zum Verschwinden zu bringen (Schettler). Eine brauchbare Therapie ließ sich jedoch bis jetzt nicht ableiten.

Versuche mit Vitamin A und E (Weitzel, Schön, Gey) wurden bisher bei experimentellen Atherosklerosen gemacht. Dabei konnte angeblich der Fettgehalt in den Aorten vermindert werden. Eine klärende Wirkung auf hyperlipämische Seren wird vor allem Heparin nachgesagt (Hahn, Gofman, Seitz, Zöllner u. a.). Über den Effekt beim Menschen gehen jedoch die Meinungen auseinander.

Eine normalisierende Wirkung lipotroper Substanzen auf den Fett- und Cholesterinstoffwechsel wurde von mehreren Autoren nachgewiesen.

Bei Tierversuchen mit Mäusen konnte man durch Sojalecithin eine alimentäre Cholesterinsklerose verhindern bzw. bessern (Schettler). Nach Best und de Vigneaud ist diese lipotrope Wirkung auf das im Sojalecithin enthaltene Cholin zurückzuführen. Auch das darin enthaltene Inosit wirkt lipotrop. Ebenso kann Colamin bei Vorhandensein freier CH_3 -Gruppen, die im Methionin enthalten sind, zu Cholin umgebaut werden (Schettler).

Wesentlich ist nach Schettler, daß natürliche Emulgatoren abnorm große Lipoproteinkomplexe, die die Stabilität der Serumkolloide beeinträchtigen sollen, beseitigen. Zu diesen Emulgatoren gehören vor allem die Phospholipoide, deren natürliche Synthese durch Cholin und Inosit gefördert werden kann (Schettler).

Ungesättigte Fettsäuren, in hohen Dosen per os gegeben, bewirken über eine Senkung von Cholesterin und Neutralfetten einen Anstieg der Phospholipide und eine Normalisierung des Cholesterin-Phospholipidquotienten (Schettler, Kinsell). Auch parenterale Gaben wirken ähnlich. Ebenso lassen sich nach Schettler hyperlipämische bzw. hypercholesterinämische Seren durch Serumalbumine stabilisieren.

Aus Tierversuchen von Duff und Kellner folgte man, daß oberflächenaktive Netzmittel die Cholesterinsklerose verhindern können.

Im folgenden erreichten Sherber und Levites mit einer peroral gegebenen Kombination von Cholinylat, Inosit und Polysorbat eine Normalisierung erhöhter Cholesterinwerte im Serum und eine vermehrte Ausscheidung von Cholesterin und Stereoidhormonen. Die Ungefährlichkeit hoher oraler Dosen (bis 6 g täglich) solcher Netzmittel hat vorher Krantz nachgewiesen.

Auf Grund der Erfahrungen mit ungesättigten Fettsäuren (Gross, Kesten, Schettler, Steiner u. a.) einerseits und mit Netzmitteln (Sherber, Levites, Schettler u. a.) andererseits folgte man, daß das Phospholipidmolekül als Antagonist des Cholesterins wirkt und die essentiellen Fettsäuren zusammen mit Cholin die endogene Synthese der Phospholipide fördern (Gould).

3) Zusammensetzung von Lipostabil.

In dem vorliegenden Präparat „Lipostabil“ (Hersteller Fa. Nattermann) faßte man daher Inosit, eine Tweensubstanz, essentielle Fettsäuren und Cholin mit einer Theophyllin-Rhodan-Komplexverbindung (Rhodangehalt pro Kapsel 7 mg) zusammen. — Den Gefäßerweiterer Theophyllin hat man zugesetzt, weil man annimmt, daß durch dessen gefäßdilatorische Wirkung eine bessere Durchblutung und damit eine Aktivierung der anderen Substanzen erreicht wird.

4) Bisherige therapeutische Versuche mit Lipostabil und ihre Ergebnisse.

Inzwischen wurde die Wirkung des Präparates an umfangreichem Krankenmaterial überprüft.

Von Schettler wurden 130 Patienten (Männer zwischen 45 und 60 Jahren), die verschiedene Kriterien einer Atherosklerose aufwiesen und somit eine Störung des Lipoidstoffwechsels erwarten ließen, ausgewählt und während der Behandlung überprüft.

Die statistische Gruppenauswertung ergab, daß der Abfall des Serumcholesterins um so stärker ausfällt, je höher die Ausgangswerte waren. Daneben blieben die Phospholipide gleich bzw. stiegen sogar an. Außer der völligen Normalisierung des Cholesterin-Phospholipidquotienten wird von einem Rückgang an gesamtveresterten Fettsäuren und Neutralfetten berichtet.

Knüchel untersuchte 80 Patienten mit klinisch und röntgenologisch feststellbarer Arteriosklerose während der Behandlung mit Lipostabil. Die Berechnung der Durchschnittswerte ergab eine deutliche Abnahme des freien sowie des veresterten Cholesterins während der Behandlung gegenüber dem Ausgangswert. Die Abnahme wurde zum Teil schon nach 10 Tagen festgestellt. Hingegen geht aus der Berechnung der Werte eine wesentlich geringere Abnahme der Phospholipide hervor, so daß sich eine Verschiebung des Cholesterin-Phospholipoidquotienten zugunsten der Phosphatide ergibt.

Die Ergebnisse therapeutischer Stoffwechselstudien an 29 Patienten durch Küchmeister, Goldeck und Hammers sowie durch Schröder und Ochel an 41 Patienten mit Lipostabil bestätigen im wesentlichen die Angaben von Schettler und Knüchel.

Unerwünschte Nebenwirkungen konnte keiner der Autoren feststellen.

Neuerdings wurde der das Lipostabil herstellenden Firma von verschiedenen Seiten bestätigt, daß eine Behandlung von obliterierenden Arteriopathien mit Lipostabil zu einer wesentlichen Besserung der Beschwerden und sogar zu einem röntgenologisch nachweisbaren Rückgang der Gefäßverkalkung führe. Es handelte sich bisher nur um mündliche Mitteilungen. Publikationen darüber sind noch nicht erschienen.

B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, festzustellen, ob Lipostabil einen spezifischen Effekt auf die periphere Durchblutung bei Patienten mit obliterierender Gefäßerkrankung hat.

1) Krankenmaterial.

Zur Untersuchung wurden ausschließlich männliche Patienten mit gesicherten Obliterationen einer oder beider Femoralarterien genommen, die das Symptom des intermittierenden Hinkens boten.

2) Untersuchungsmethoden.

Als Maß für die Schwere der Störung und den Einfluß der Therapie auf sie wurde laufend geprüft:

- a) Claudication-Time;
- b) Blutstromvolumen in der Wade in Ruhe und unter Bedingungen der reaktiven Hyperämie, sowie die Zeit bis zum Abklingen der reaktiven Hyperämie.

Die Claudication-Time ist nach Barker, Brown und Roth die Zeit, die ein Patient mit intermittierendem Hinken mit einer Geschwindigkeit von 120 Schritten pro Minute gehen kann, bis die ersten Schmerzen auftreten. Sie ist ein Maß für die Leistungsfähigkeit der Muskulatur im Bereich organisch geschädigter Gefäße.

Der Untersucher ging als Schrittmacher auf gleicher Höhe mit dem Patienten, so daß Fehlerquellen, hervorgerufen durch ungleiche Schrittlänge, weitgehend ausgeschaltet wurden.

Die Claudication-Time kann auch ohne therapeutische Beeinflussung bei ein und demselben Patienten erheblichen Schwankungen unterworfen sein, die durch Witterungseinflüsse, durch verändertes Allgemeinbefinden oder psychische Einflüsse bedingt sind. Es ist damit noch nicht gesagt, daß sich der arterielle Blutzustrom

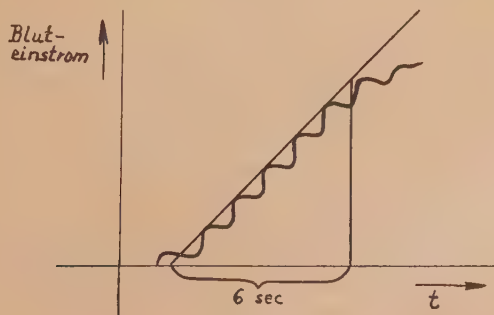
parallel dazu verhält, deshalb wurden zwei Voruntersuchungen gemacht.

Die Venenstauungsplethysmographie stellt eine Untersuchungsmethode dar, mit deren Hilfe der Blutzustrom quantitativ gemessen werden kann. Die Methode beruht auf der Erkenntnis, daß man aus der Volumenzunahme eines Organes bzw. Gliedabschnittes während einer kurzen venösen Stauung den Blutzustrom quantitativ messen kann (Brody und Russel, Hewlett und Zwaluwenburg, Grant und Pearson, Abramson, Barcroft und Mitarbeiter, Heß). Bei Messungen an der Wade wird dabei Haut- plus Muskeldurchblutung erfaßt.

Die Volumenzunahme setzt sofort nach der venösen Stauung ein und steigt über mehrere Pulsschläge hinweg linear an; denn das Venenbett kann größere Blutmengen aufnehmen, ohne daß der Druck im venösen Schenkel ansteigt.

Diese Volumenzunahme wird durch eine ca. 10 sec. dauernde venöse Stauung am Oberschenkel erreicht. Die Volumenzunahme in der Zeiteinheit wird mittels eines Kymographen aufgezeichnet. Die Kurve steigt beim Gefäßgesunden treppenförmig, beim Gefäßkranken wellenförmig, jedesmal aber über mehrere Sekunden hinweg linear an.

Durch Anlegen einer Tangente läßt sich die Volumenzunahme in der Zeiteinheit geometrisch darstellen und nach Eichung des Systems in $\text{ccm}/100 \text{ ccm Gewebe}/\text{min}$ berechnen (Heß).



Um die Umrechnung auf 1 min zu vereinfachen, wird die Länge der Kathete (siehe Abb.), die der Volumenzunahme in 6 sec. entspricht, gemessen. Der Bluteinstrom in 100 ccm Gewebe/min errechnet sich dann nach folgender Formel:

$$\frac{\text{Volumenzunahme in 6 sec. (ccm)} \times 10 \times 100}{\text{Gliedvolumen}} =$$

$$\frac{\text{Volumenzunahme in 6 sec. (ccm)}}{\text{Gliedvolumen}} \times 1000.$$

Zu diesen Messungen wurde ein von Heß entwickelter Plethysmograph benützt, der sich bisher bei genügender Meßgenauigkeit zu routinemäßigen Untersuchungen des Blutstromvolumens der Wade sehr zweckmäßig erwies.

Das Kernstück des Plethysmographen besteht aus einem Plexiglasrohr von 18 cm lichter Weite und einer Länge von 15 cm. Das Rohr ist in der Mitte konisch erweitert. In eine Bohrung am oberen Scheitelpunkt ist ein Steigrohr, in eine solche am unteren Scheitelpunkt ein kürzeres Ansatzrohr eingelassen. Im Plexiglasrohr liegt eine röhrenförmige Gummimanschette von kleinerem Querschnitt. Diese ist um den doppelten Durchmesser des Plexiglasrohres länger und ist auf dessen Ränder umgeschlagen. Durch ein straffes Gummiband und durch die elastische Kraft der engeren Manschette ist ein wasserdichter Abschluß geschaffen. An den Enden des Rohres sind fächerförmige Blenden, ähnlich denen eines Fotoapparates, angebracht. Sie verhindern das Vorquellen der Manschette während der Messung.

Die Wade, deren Durchblutung gemessen werden soll, wird in die Lichtung der Gummimanschette gebracht. Nach Anlegen der Blenden an das Bein wird über die untere Bohrung in den Raum zwischen Gummimembran und Plexiglasrohr auf 32° erhitztes Wasser aus einem heizbaren, graduierten Meßzylinder eingelassen. Bei dieser Messung werden nach Abramson störende Hautreize vermieden. — Der Wasserdruck im Plethysmographen preßt die Gummimanschette lückenlos an das Bein an.

Die Volumenänderung des im Plethysmographen liegenden Glied-

abschnittes ist während der Untersuchung an den Bewegungen des Flüssigkeitsspiegels abzulesen. Ein schwerelos aufgehängter Schwimmer überträgt die Volumenschwankungen auf einen Kymographen mit Synchronmotor.

Die zur Füllung des Plethysmographen benötigte Wassermenge kann am Glaszylinder direkt abgelesen werden. Da das Gesamtvolumen des Plethysmographen bekannt ist, läßt sich daraus einfach das Volumen des darinliegenden Beinabschnittes errechnen.

Der Ruheblutstrom ist bei Gefäßgesunden und bei Gefäßkranken im Durchschnitt nicht wesentlich unterschiedlich (Heß). Eine Besserung der Blutstromverhältnisse ist also durch die Bestimmung des Ruheblutstroms in der Regel nicht objektiv faßbar. Sie ist es nur in jenen Fällen, in denen die Gefäßerkrankung schon zu einer Verminderung der Ruhedurchblutung geführt und die Behandlung diese wieder normalisiert hat.

Die reaktive Hyperämie dagegen ist bei Gefäßkranken gegenüber Gefäßgesunden immer reduziert und die Erholungsphase, d. h. die Zeit bis zum Abklingen einer reaktiven Hyperämie dauert bei Patienten mit organischen Gefäßerkrankungen in der Regel länger als bei Gesunden. Sollte also eine Behandlung die Bluteinstromverhältnisse dadurch verbessern, daß der durch die organischen Gefäßveränderungen verminderte Gesamtquerschnitt der arteriellen Strombahn in dem betreffenden Gebiet eine Erweiterung erfährt, dann müßte sich diese in einer Zunahme der Werte des Blutstromvolumens unter Bedingungen der reaktiven Hyperämie bzw. in einem rascheren Abklingen einer solchen Hyperämie ausdrücken.

Die reaktive Hyperämie wurde über eine vorhergehende Anoxämie, hervorgerufen durch übersystolische Stauung am Oberschenkel von genau 2 Minuten, erzeugt. Die gleichbleibenden Voraussetzungen garantierten vergleichbare Ergebnisse.

3) Versuchsanordnung und Planung.

Nach den neuesten Erkenntnissen soll eine Arzneimittelprüfung möglichst im doppelten Blindversuch gemacht werden, weil sich

herausgestellt hat, daß bei einer Reihe von Erkrankungen auch nicht wirksame Substanzen günstige Einflüsse gezeigt haben (Jores). Es wurden uns deshalb von der herstellenden Firma zwei Formen von Dragees zur Verfügung gestellt, die äußerlich gleich aussahen und praktisch gleich schmeckten. Die beiden Arzneimittel waren mit Lipostabil A bzw. Lipostabil B gekennzeichnet. Eines dieser beiden Mittel war identisch mit dem handelsüblichen Lipostabil, das andere war ein Placebo, d. h. indifferent.

Weder dem Versuchsleiter noch den Patienten war bekannt, welches der beiden Mittel das indifferente war. Die Patienten wurden nicht darüber unterrichtet, daß die beiden Mittel Lipostabil A und Lipostabil B miteinander verglichen werden.

Um mit möglichst wenig Probanden auszukommen und ein möglichst homogenes Untersuchungsgut zu haben, wurde der Versuch als paarweiser Vergleich angelegt:

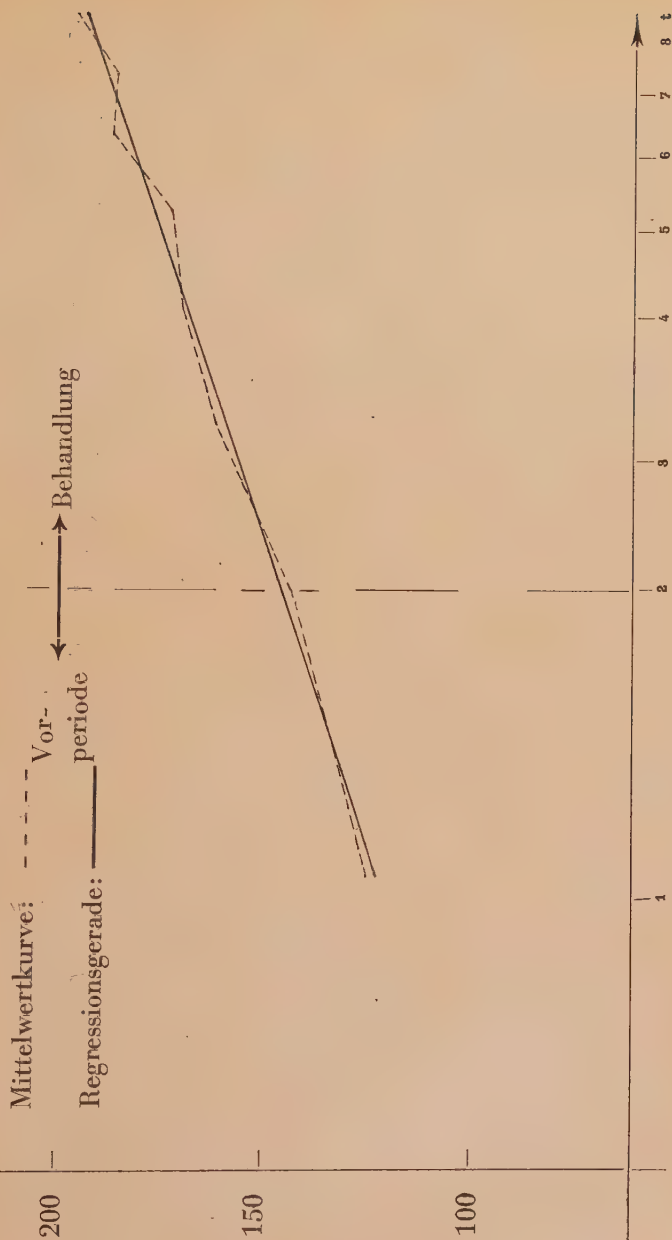
Es wurden 6 Blöcke zu je 2 Patienten gebildet und die Patienten innerhalb der Blöcke zufällig zugeteilt. Je ein Patient jedes Blockes bekam Lipostabil A bzw. Lipostabil B. Die Anordnung in Blöcken zu je einem Paar sollte ermöglichen, etwaige zufällige Effekte, die nicht in der spezifischen Behandlungsmethode ihren Ursprung haben (z. B. meteorologischer oder situativer Art), dadurch auszuschalten, daß die zu einem Block gehörigen Patienten immer am gleichen Tag, zur gleichen Zeit und von demselben Untersucher gemessen wurden.

Der Versuch wurde jeweils über 8 Wochen fortgeführt; Beginn der Medikation nach einer Vorbeobachtungszeit von einer Woche. Bei jeder Untersuchung wurde die Claudication-Time und die reaktive Hyperämie je zweimal und die Ruhedurchblutung in drei Meßserien von je fünf Messungen in einem Intervall von fünf Minuten bestimmt.

Zur Messung der reaktiven Hyperämie wurde nach zwei Minuten übersystolischer Stauung am Oberschenkel und einer Pause von genau 30 Sekunden in Abständen von 30 Sekunden gemessen, bis wieder Ruhedurchblutung eingetreten war. Gemessen wurde einmal je Woche, wobei die zwei ersten Meßtage vor Beginn der medikamentösen Behandlung lagen.

Cl.-T $\nearrow$

Graphische Darstellung des Anstiegs der Claudication-Time während einer 2-wöchigen Vorperiode und einer anschließenden 6-wöchigen Behandlung mit Lipostabil A bzw. Lipostabil B.



4) ERGEBNISSE

Tabelle 1:

Claudication-Time (sec)

	1. Woche		2. Woche		3. Woche		4. Woche		5. Woche		6. Woche		7. Woche		8. Woche		
I	A	60	60	100	100	120	125	100	105	100	100	93	95	92	94	90	91
	B	35	28	38	43	60	58	90	95	85	100	85	90	87	90	100	93
II	A	65	68	115	120	90	96	100	98	58	59	80	81	85	80	105	110
	B	80	85	60	62	60	58	59	60	70	78	95	90	80	85	100	103
III	A	125	100	135	130	135	120	125	125	150	135	125	135	152	156	165	165
	B	40	40	43	45	38	40	45	40	40	43	43	43	35	38	45	49
IV	A	60	55	65	60	53	55	70	60	120	125	110	95	90	93	90	91
	B	49	57	45	43	72	70	70	74	60	60	68	71	55	75	52	85
V	A	45	43	43	46	60	61	60	63	65	60	68	63	69	70	70	66
	B	70	71	70	60	88	90	85	90	75	60	92	85	92	91	95	88
VI	A	48	45	60	50	70	60	75	70	80	76	100	90	102	85	90	92
	B	50	53	60	65	105	98	115	105	111	102	145	145	140	138	140	142

Tabelle 2:

Werte der Ruhedurchblutung
(ccm/100 ccm Gewebe/min)

	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woche	6. Woche	7. Woche	8. Woche
I A	1,4	1,6	1,4	1,3	1,3	1,3	0,9	1,0
B	2,5	2,3	2,6	2,9	1,5	1,8	2,6	2,4
II A	1,0	0,8	1,0	0,7	1,0	0,8	1,4	1,1
B	1,5	1,4	1,7	2,2	1,1	1,8	1,0	2,3
III A	2,5	1,8	1,5	1,6	1,9	1,5	2,0	1,4
B	—	1,6	1,2	1,5	1,4	0,9	1,2	1,7
IV A	2,2	1,1	1,6	1,7	1,5	2,0	0,9	—
B	1,8	1,6	2,6	1,8	2,3	2,4	2,1	3,3
V A	2,0	3,5	4,4	5,3	4,0	5,6	4,0	4,2
B	1,6	1,0	1,3	2,0	2,2	1,5	1,1	0,9
VI V	1,0	1,0	0,9	1,4	0,7	1,0	1,1	0,8
B	2,2	2,2	2,2	2,3	2,1	2,3	2,0	3,0

Tabelle 4:

Dauer (sec) der reaktiven Hyperämie

	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woche	6. Woche	7. Woche	8. Woche
I	A 120	—	—	—	—	—	—	—
	B	90	90	60	150	120	90	120
								90
II	A	60	60	60	150	90	90	120
	B	60	60	60	75	60	60	75
								60
III	A	60	—	—	60	60	—	60
	B	—	—	—	60	60	60	60
								90
IV	A	120	60	60	60	60	120	—
	B	60	60	60	90	90	90	105
								90
V	A	180	180	135	150	90	210	120
	B	120	60	210	60	60	120	120
								60
VI	A	60	60	60	75	60	60	120
	B	90	90	60	75	60	—	90
								60

Aus der Tabelle der Claudication-Time (Tab. 1) kann man sowohl bei Lipostabil A wie bei Lipostabil B-Probanden einen Anstieg der Sekundenwerte feststellen. Dagegen lassen die Werte des Blutstromvolumens in Ruhe und unter Bedingungen der reaktiven Hyperämie sowie die der Dauer der reaktiven Hyperämie in keinem Fall auf eine Besserung schließen (Tab. 2—4).

Da die Blutstromvolumenmessungen keine faßbaren Veränderungen zeigen, läßt auch eine statistische Auswertung keine Ergebnisse erwarten. Ohne statistische Auswertung ist jedoch nicht zu beurteilen, welche Gruppe im Laufe der Behandlung den stärkeren Anstieg der Claudication-Time zu verzeichnen hat.

5) Die statistische Auswertung der Ergebnisse der Claudication-Time*

Ausgangslage

Die Ausgangslage ist bei den beiden untersuchten Gruppen (Stichproben) A und B wesentlich gleich. Zwar ist durchschnittlich die Cl.-T. vor Beginn der Behandlung bei A etwas höher als bei B (vgl. Tab. 5); hier zur Vereinfachung Summierung der beiden jeweiligen Meßwerte je Patient anstelle einer Mittelbildung); jedoch ist der Unterschied statistisch nicht significant: der Prüfwert t liegt weit unter der Sicherheitsschwelle 50%. Die Streuungszerlegung kommt praktisch zum gleichen Ergebnis.

Schlußfolgerung:

Die Stichproben A und B können hinsichtlich Mittelwert und Streuung als Stichproben aus einer gemeinsamen übergeordneten Verteilung betrachtet werden, d. h. sie unterscheiden sich offensichtlich nicht wesentlich voneinander.

Vergleich Anfang A — Ende A

Die Cl.-T. zeigt durchschnittlich eine Zunahme. Der Mittelwert betrug am Anfang 129,00, er hat am Ende der Behandlung den

* Die statistische Auswertung wurde in Verbindung mit Herrn Dr. Dr. Baitsch vom Anthropologischen Institut der Universität München gemacht. Herrn Dr. Dr. Baitsch sei auch an dieser Stelle aufrichtiger Dank gesagt.

Wert 204,17. Der Zuwachs beträgt + 75,17. Dieser Effekt erscheint mäßig gesichert (Prüfwert t entsprechend dem Vergleichswert 5%; Tab. 6).

Schlußfolgerung:

Es kann vermutet werden, daß die Änderung der Cl.-T. in der Gruppe A nicht mehr zufällig ist (Irrtumswahrscheinlichkeit für diese Aussage um 5%).

Vergleich Anfang B — Ende B

Die Cl.-T. zeigt durchschnittlich eine Zunahme. Mittelwert am Anfang 108,66, am Ende 182,00. Zuwachs + 72,33. Dieser Effekt ist wie bei der Gruppe A mäßig gesichert (um 5% bei Mittelwertvergleich; Tabelle 7).

Schlußfolgerung:

Es kann vermutet werden, daß die Änderung der Cl.-T. in der Gruppe B nicht mehr zufällig ist (Irrtumswahrscheinlichkeit um 5%).

Vergleich Ende A — Ende B

Die beiden Gruppen A und B unterscheiden sich nicht wesentlich hinsichtlich der Endwerte der Cl.-T.: Die Differenz der Mittelwerte beträgt 22,17, wobei A (wie schon am Anfang) den höheren Wert hat. Die Differenz ist ungesichert: Der Prüfwert t bleibt weit unter dem Vergleichswert 5% (Tab. 8).

Schlußfolgerung:

Die Stichproben A und B können hinsichtlich Mittelwert und Streuung einer gemeinsam übergeordneten Verteilung entstammen. D. h. es ergibt sich kein Anhalt dafür, daß bei der einen Gruppe im Vergleich mit der anderen Gruppe eine signifikant verschiedene Besserung der Cl.-T. eingetreten wäre.

Prüfung auf Signifikanz des Gesamteffektes

Nachdem zwischen A und B kein wesentlicher Unterschied besteht, wurden die beiden Stichproben zusammengefaßt und darauf

überprüft, ob der Effekt „Anfang — Ende der Behandlung“ wesentlich ist. Der Mittelwertvergleich ergibt einen streng gesicherten Prüfwert: t zwischen den Sicherheitspunkten 1% und 1 $\frac{1}{100}$ (Tabelle 9).

Schlußfolgerung:

Es kann als gesichert gelten, daß für A und B zusammen die Cl.-T. am Ende der Behandlungsperiode wesentlich besser war als am Beginn.

Prüfung auf Kontinuität des Behandlungseffektes

Die Regression der Wochendurchschnitte (Meßtagdurchschnitte) ist linear, wenn man die Zeit logarithmiert. Es zeigt sich schon in der Vorbeobachtungszeit eine ansteigende Richtung dieser Regressionsgeraden (ausführliche Diskussion an anderer Stelle). Es hat den Anschein, als ob die Besserung der Cl.-T. durchschnittlich schon während der Vorbeobachtungsperiode in Gang kam und daß sich die Besserung dann kontinuierlich fortsetzte, wobei jedoch durchschnittlich der Hauptanteil der Besserung in der ersten Woche lag. Der durchschnittliche Zuwachs an Besserung wird von Woche zu Woche geringer.

Verteilung von t für $n = 10$ (gilt für Tabellen 5—8)

P	0,05	0,01	0,001
t	2,228	3,169	4,587

Tabelle 5: Mittelwertvergleich Anfang A mit Anfang B

Mittelwertvergleich Anfang A mit Anfang B

	Durchschnitt	Freiheitsgrad	Streuung	t
Anfang A	129,00	10	44,32	0,7560
Anfang B	109,66			

Tabelle 6:

Mittelwertvergleich Anfang A mit Ende A

	Durchschnitt	Freiheitsgrad	Streuung	t
Anfang A	129,00	10	58,74	2,2165
Ende A	204,17			

Tabelle 7:

Mittelwertvergleich Anfang B mit Ende B

	Durchschnitt	Freiheitsgrad	Streuung	t
Anfang B	109,66	10	52,43	2,430
Ende B	182,00			

Tabelle 8:

Mittelwertvergleich Ende A mit Ende B

	Durchschnitt	Freiheitsgrad	Streuung	t
Ende A	204,17	10	65,55	0,5858
Ende B	182,00			

Verteilung von t für $n = 22$

P	0,05	0,01	0,001
t	2,074	2,819	3,792

Tabelle 9:

Mittelwertvergleich Anfang (A+B) mit Ende (A+B)

	Durchschnitt	Freiheitsgrad	Streuung	t
Anfang A+B	119,33	22	54,25	3,3297
Ende A+B	193,08			

Es kann also gesagt werden, daß sowohl die wirksame Substanz wie das Placebo eine statistisch gut gesicherte Wirkung im Sinne einer Besserung des Symptoms „Intermittierendes Hinken“ hatte. Dabei besteht kein Unterschied in der Wirkung des differentiellen zu der des indifferenten Medikamentes.

Wäre diese Untersuchung nicht als doppelter Blindversuch angelegt und durchgeführt worden, dann hätte sie eine statistisch gesicherte spezifische Wirkung der zu prüfenden differentiellen Substanz vorgetäuscht. Durch den doppelten Blindversuch aber wurde offenbar, daß der Effekt nicht durch spezifische Medikamentenwirkung zustande kam.

Nach Abschluß dieser Arbeit erfahren wir, daß Lipostabil B die wirksamen Substanzen enthielt.

C. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden im doppelten Blindversuch vor und während der einer 6-wöchigen Behandlung mit Lipostabil bei 12 Patienten mit gesicherten Obliterationen einer oder beider Femoralarterien wöchentlich einmal gemessen: Claudication-Time, Blutstromvolumen in der Wade in Ruhe und unter Bedingungen der reaktiven Hyperämie, sowie die Dauer bis zum Abklingen der reaktiven Hyperämie.

Es konnte dieselbe Besserung der Claudication-Time bei der Behandlung mit dem differentiellen Medikament wie bei der mit dem Placebo festgestellt werden. Das Ergebnis ist statistisch gut gesichert. Die Blutstromvolumenwerte sowie die Dauer der reaktiven Hyperämie veränderten sich in keinem Fall wesentlich.

Es kann daher bei dieser Versuchsdauer auf keine spezifische Wirkung von Lipostabil bei Endangiitis obliterans geschlossen werden.

An dieser Stelle möchte ich nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. W. Seitz für die Überlassung des interessanten Themas zu danken.

Zu besonderem Dank fühle ich mich Herrn Dr. H. Heß verpflichtet, der mir bei der Beschaffung des Krankenmaterials weitgehend behilflich war und mir seine reiche Erfahrung auf dem Gebiet der Angiologie zuteil werden ließ.

Herrn Dr. Dr. Baitsch danke ich herzlich für die gründliche Durchführung der statistischen Auswertung meiner Untersuchungsergebnisse.

Nicht zuletzt gilt mein Dank der Fa. Nattermann, die mir durch ihr Entgegenkommen die Durchführung dieses therapeutischen Versuches ermöglichte.

LEBENS LAUF

Ich, Wilhelm Wällisch, wurde am 29. 2. 1932 in Passau als Sohn des Volksschullehrers Rudolf Wällisch geboren.

5 Jahre besuchte ich die Volksschule in Büchlberg bei Passau und trat dann in die Oberrealschule Passau ein. Nach 9-jährigem Studium (1943—1952) legte ich an dieser Schule das Abitur ab.

1952 wurde ich zum Studium der Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München, an der ich während meines ganzen Hochschulstudiums blieb, zugelassen. Nach 3 vorklinischen und weiteren 5 klinischen Semestern legte ich 1956 das zahnärztliche Staatsexamen ab.

Im Januar dieses Jahres erlangte ich die Approbation als Zahnarzt. Seit April bin ich als Assistenzarzt tätig.

LITERATUR-NACHWEIS

- Abramson, D. J.: Am. Heart J. 17/ 18, 1939
- Barcroft, H.: Sympathic Control of Human Blood Vessels, London, **Edward Arnold** u. Comp.
- Barker, N. W., G. E. Brown und C. M. Roth: Tr. Am. Therap. Soc. 33, 115, 1933
- Best, C. H. und J. H. Ridout: J. of Physiol. 84, 7 P., 1935
- Cottet J., A. Mathivat und J. Ruddel: Presse méd 44, 939, 1954
- Duff, G. L. und T. P. B. Payne: A. M. A. Arch. Pathol. 51, 379, 1951
- Gofman, J. W.: Am. J. Med. 11, 358, 1951
- Gould, R. G.: Amer. J. Jed. 11, 209, 1951
- Grant, R. T. und R. B. S. Pearson: 3, 119, 1938
- Gros, G.: New York State J. Med. 2683, 1950
- Heß, H.: Klin. Wschr. 32, 175, 1954
- ders.: Med. Klin. 51, 1031, 1956
- Hewlett, A. W. und J. G. von Zwaluwenburg: Heart 1, 87, 1909
- Hirsch, S.: Die Medizinische 43, 1495, 1955
- Jores A.: Dtsch. Med. Wschr. 915, 1955
- Katz, L. N.: Minnesota Med. 38, 755, 1955
- Keeser, E.: Med. Klin. 16, 542, 1952
- Kellner, A.: J. exp. Med. 93, 385, 1951
- Kesten, H. D.: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 49, 71, 1942
- Kinsell, L. W.: 21. Internat. Diabeteskongr. Cambridge 1955
- Knüchel, F.: Die Therapiewoche 23/24, 570, 1955
- Krantz, J. C.: Bull. School Dissert., Marburg 1955
- Küchmeister, H., H. Goldeck, H. Hammers: Med. Klin. 35, 1455, 1956
- Moreton, J. R.: Science 106, 190, 1947; 107, 371, 1948
- Schettler, G.: Klin. Wschr. 30, 627, 1952
- ders.: Dtsch. Med. Wschr. 78, 264, 1953
- ders.: Die Medizinische 36, 1247, 1955
- Seitz, W. und R. Zöllner: Medizin 26, 955, 1955
- Schröder, H. und H. W. Ochel: Dtsch. Med. J. 7, 606, 1956
- Sherber, D. A. und M. M. Levites: J. A. M. A. 152, 682, 1953
- Steiner, A. und B. Domansky: Arch. Int. Med. 71, 397, 1943
- Weitzel, G., H. Schön und F. Gey: Klin. Wschr. 31/32, 722, 1955

